



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Fisiologia

### **Alterações do sistema vegetativo na disritmia auricular**

Rafael Alexandre Vitória Mira

---

**Julho'2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Fisiologia

### **Alterações do sistema vegetativo na disritmia auricular**

Rafael Alexandre Vitória Mira

**Orientado por:**

Dr. Sérgio Miguel Laranjo

---

**Julho'2017**

## RESUMO

**Introdução:** Existem diversas teorias sobre a fisiopatologia da fibrilação auricular (FA), contudo, os mecanismos subjacentes ainda não são totalmente conhecidos. O Sistema Nervoso Vegetativo tem um papel como modulador na fisiopatologia da FA paroxística (FAP). Neste estudo pretendemos analisar a modulação autonómica e a sensibilidade e eficácia do baroreflexo arterial durante o teste de ortostatismo passivo (HUT) em doentes com FAP.

**Métodos e Resultados:** 10 indivíduos com FAP foram comparados com 10 indivíduos saudáveis. Cada indivíduo foi submetido ao HUT. Foram analisados os picos de pressão arterial sistólica (SBP) e os intervalos R-R em 4 tempos: 2 minutos em posição supina; primeiros 2 minutos de ortostatismo (TA1); 2 minutos seguintes (TA2); 2 minutos de repouso. Foram identificadas diferenças significativas no perfil de resposta pressora durante o HUT, sem diferenças no perfil de resposta cronotrópica. Quanto aos padrões de atividade do SNA, no controlo registou-se aumento significativo da atividade simpática e diminuição da parassimpática no TA1. No grupo de FAP, o aumento da atividade simpática foi menor em TA1, sendo apenas significativo em TA2, não estando associadas alterações na atividade parassimpática. Na resposta baroreflexa não houve diferenças no número de rampas SBP entre grupos, mas verificou-se um aumento progressivo e significativo no número de rampas/min no grupo controlo, que não se replicou no grupo de FAP. A sensibilidade do baroreflexo foi semelhante entre os grupos no período basal, com diminuição significativa após ortostatismo, sendo os valores significativamente inferiores no grupo de FAP. Os valores do índice de eficácia do baroreflexo foram significativamente inferiores no grupo de FAP em todos os períodos analisados.

**Discussão:** Existem diferentes padrões de resposta hemodinâmica e autonómica e capacidade de adaptação baroreflexa entre o grupo de doentes com FAP e o grupo de controlo. Estes resultados parecem traduzir algum grau de disfunção autonómica na FAP.

---

**Palavras-Chave:** Sistema Nervoso Vegetativo, Disritmia auricular, Software, Transformada de Hilbert-Huang, Mecanoreflexo arterial

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## ABSTRACT

**Introduction:** There are several theories about the pathophysiology of Atrial Fibrillation (AF), however, the underlying mechanisms aren't fully understood. The Vegetative Nervous System has a role as a modulator in the pathophysiology of paroxysmal AF (PAF). In this study, we intend to analyze the autonomic modulation and sensitivity and efficacy of arterial baroreflex during the passive orthostatism test (HUT) in patients with PAF.

**Methods and Results:** 10 subjects with PAF were compared with 10 healthy subjects. Each subject was submitted to HUT. The systolic blood pressure (SBP) peaks and the R-R intervals were analyzed in 4 intervals: 2 minutes in the supine position; first 2 minutes of orthostatism (TA1); next 2 minutes (TA2); 2 minutes of rest. Significant differences were identified in the pressure response profile during HUT, with no differences in the chronotropic response profile. As for the SNA activity patterns, a significant increase in sympathetic activity and a decrease in parasympathetic activity during TA1 were observed in the control. In the FAP group, the increase of sympathetic activity was lower in TA1, being significant in TA2, and no changes in parasympathetic activity were associated. In the baroreflex response there were no differences in the number of SBP ramps between groups, but there was a progressive and significant increase in the number of ramps / min in the control group, which wasn't replicate in the FAP group. The sensitivity of the baroreflex was similar between the groups in the basal period, with a significant decrease after orthostatism, values being significantly lower in the PAF group. The baroreflex efficacy index was significantly lower in the PAF group in all periods analyzed.

**Discussion:** There are different patterns of hemodynamic and autonomic response and baroreflex adaptability between the PAF group and the control group. These results seem to translate some degree of autonomic dysfunction in FAP.

---

**Key Words:** Vegetative Nervous System, Atrial dysrhythmia, Software, Hilbert-Huang transformation, Arterial mechanoreflex

The Final Paper expresses the opinion of the author and not of the FML.

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>9</b>
EPIDEMIOLOGIA .....	9
ASPECTOS ECONÓMICOS .....	10
DEFINIÇÃO DE FIBRILHAÇÃO AURICULAR E SUAS COMPLICAÇÕES .....	10
CLASSIFICAÇÃO DA FIBRILHAÇÃO AURICULAR .....	11
FISIOPATOLOGIA.....	12
1. <i>ESTUDOS INICIAIS: DO INÍCIO DO SÉCULO XX AOS ANOS 1950</i> .....	12
FOCOS ECTÓPICOS AURICULARES VERSUS MOVIMENTO CIRCULAR.....	12
2. <i>ESTUDOS SUBSEQUENTES: A PARTIR DE 1950</i> .....	13
MÚLTIPLOS CIRCUITOS DE REENTRADA SIMULTÂNEOS (TEORIA DOS WAVELETS	
MÚLTIPLOS) .....	13
ACTIVIDADE ELÉCTRICA FOCAL NAS VEIAS PULMONARES .....	14
CIRCUITOS DE REENTRADA ÚNICOS, COM DESPOLARIZAÇÃO RÁPIDA E COM CONDUÇÃO	
FIBRILHATÓRIA (ROTORES / DRIVERS).....	15
REMODELAGEM CARDÍACA NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR .....	16
SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO.....	16
SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO E FIBRILHAÇÃO AURICULAR .....	18
AVALIAÇÃO AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR .....	19
ANÁLISE DE SINAL DAS VARIABILIDADES CARDIOVASCULARES.....	20
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>POPULAÇÃO E MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
POPULAÇÃO .....	24
PROTOCOLO DO TESTE DE TILT.....	24
ANÁLISE DE DADOS .....	25
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL.....	26
SENSIBILIDADE E EFICÁCIA DO BAROREFLEXO .....	26
ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO .....	28
RESPOSTA HEMODINÂMICA.....	28
ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO	
ARTERIAL.....	28
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA BAROREFLEXA .....	29
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>30</b>
EFEITOS HEMODINÂMICOS E AUTONÓMICOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO .....	30
RESPOSTA BAROREFLEXA.....	30
<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>36</b>
<b>FIGURAS E TABELAS.....</b>	<b>49</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

BEI: Índice de Eficácia do Baroreflexo  
BRS: Sensibilidade do Baroreflexo  
FA: Fibrilhação auricular  
FAP: Fibrilhação Auricular Paroxística  
FC: Frequência Cardíaca  
FFT: Transformada Rápida de Fourier  
HF: Altas Frequências  
HHT: Transformada de Hilbert-Huang  
HUT: Teste de Tilt  
LF: Baixas Frequências  
PA: Pressão arterial  
persFA: Fibrilhação Auricular Persistente  
RRI: Intervalo R-R  
SBP: Pressão Arterial Sistólica  
SNA: Sistema Nervoso Autónomo  
VP: Veias Pulmonares

## INTRODUÇÃO

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mantida mais comum na prática clínica. A sua prevalência aumenta com a idade, de 0,4% na população em geral para mais de 5% acima dos 65 anos (1,2), com impacto tanto na expectativa de vida quanto na qualidade de vida (3,4). A ocorrência de FA paroxística (FAP), definida como episódios autolimitados com <7 dias de duração, varia entre 28,5% e 30% de todos os casos de FA (5,6,7).

A compreensão dos mecanismos subjacentes ao início e manutenção da FA é um assunto atual e desafiante. De facto, as conceptualizações fisiopatológicas têm sido variadas sendo as mais significativas as que se traduzem na hipótese de múltiplos circuitos reentrantes (8) e no conceito do surgimento de fontes focais de atividade elétrica auricular (9); no entanto, a real contribuição de ambas para o entendimento da geração e perpetuação da arritmia permanece desconhecida.

O sistema nervoso autónomo (SNA) tem sido igualmente reconhecido como um importante modulador na fisiopatologia da FAP, pois há uma série de propriedades eletrofisiológicas, relacionadas com a vulnerabilidade auricular para FA, que são moduladas pela ativação vagal ou simpática, isolada ou combinada (9,10,11). A estimulação vagal reduz a velocidade de condução no tecido auricular e diminui a duração do potencial de ação e os períodos refratários efetivos auriculares de maneira não uniforme, facilitando as arritmias auriculares de microentrada (12). A ativação simpática favorece a redução da refratariedade auricular e a indução de atividade despoletada, ativações auriculares repetitivas auriculares e taquiarritmias auriculares (13). Portanto, as flutuações do tónus autonómico parecem ser determinantes para a ocorrência de episódios de FA (14).

Durante o stress ortostático, mudanças no controlo autonómico da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) ocorrem para manter a homeostasia cardiovascular. Estes ajustes rápidos a curto prazo são mediados por reflexos autonómicos estando os centros integrativos localizados principalmente em regiões posteriores do tronco cerebral (15).

A análise espectral dos sinais contínuos de FC e PA, utilizando a transformada rápida de Fourier (FFT) permitiu obter estimativas indiretas do controlo cardiovascular autonómico

(16). Na verdade, foi identificada uma gama de baixas frequências (LF) e altas frequências (HF), a primeira refletindo atividade predominantemente simpática e, a segunda, estando relacionada com a atividade parassimpática e a frequência respiratória (17). No entanto, a aplicação de FFT requer um sinal estacionário com uma duração de, pelo menos, cinco minutos, o que o torna inadequado para a análise de variações transitórias de curta duração (18). Além disso, a impossibilidade de correlacionar as mudanças na frequência do sinal com o seu tempo de ocorrência constitui outra limitação da FFT que pode ser superada pela análise de Hilbert-Huang, a qual permite uma representação de dados no tempo, mesmo durante mudanças rápidas do sinal (19).

No presente estudo, pretendemos caracterizar e quantificar a modulação autonómica da atividade cardiovascular registada durante o teste de ortostatismo passivo em doentes com FAP e comparar estes resultados com um grupo controlo de indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo. Pretendemos ainda analisar a sensibilidade e eficácia do baroreflexo arterial, através da aplicação do método sequencial aplicado aos sinais contínuos de frequência cardíaca e de pressão arterial.



## REVISÃO DA LITERATURA

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais frequente na prática clínica, constituindo um dos maiores problemas de saúde pública, com um elevado custo económico, médico e social. Caracteriza-se pela presença de atividade elétrica auricular rápida e irregular, com variações na duração do ciclo, polaridade, configuração e amplitude dos electrogramas auriculares, condicionando deterioração da função contrátil das aurículas, que deixam de ser síncronas, e resposta ventricular irregular, com depressão da função sistólica e diastólica biventricular e da capacidade funcional dos doentes afetados (20).

## EPIDEMIOLOGIA

Com uma prevalência estimada de cerca de 1% na população em geral (21,22,23,24), prevê-se que se venha a assistir a um aumento de mais 2,5 vezes nas próximas décadas, principalmente devido ao envelhecimento da população (21,25). A sua incidência é aproximadamente duas vezes superior nos indivíduos do sexo masculino do que nas mulheres (21,26), parecendo ainda haver uma predisposição genética, com antecedentes familiares de FA identificáveis em até um terço de todos os casos (27).

A FA mais prevalente em indivíduos com idade superior a 65 anos, com a prevalência a aumentar de 0,5% em adultos com idade compreendida entre os 55-60 anos para 5% naqueles acima de 65 anos e para mais de 9% acima dos 80 anos de idade (9,27,28,29). A idade mediana dos doentes com FA é de 75 anos, sendo que até 84% da população mundial com FA está acima de 65 anos (70% destes estão entre 65 e 85 anos) (30). No entanto, estes valores podem estar subvalorizados uma vez que a FA pode apresentar-se assintomática (“silenciosa”) nestas e noutras faixas etárias.

Na Europa estima-se que a FA afete cerca de 7 milhões de pessoas (31). Em Portugal, dados do estudo FAMA, publicado em 2010, estimam uma prevalência de 2,5% de FA na população portuguesa com idade > 40 anos (32; Figura 1).

Doentes com obesidade (33) ou com antecedentes de doença cardíaca como doença arterial coronária, pericardite, doença da válvula mitral, cardiopatia congénita operada,

insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão são mais propensos a desenvolver FA. Contudo a FA também pode ser diagnosticada em doentes sem doença cardíaca prévia, conhecidos como pacientes com FA isolada (“lone AF”) (34,35).

## ASPECTOS ECONÓMICOS

A FA impõe grande pressão sobre os recursos de saúde. O conjunto de sintomas e a morbilidade associada à FA são responsáveis por consultas e admissões médicas frequentes, estimando-se que seja responsável por um terço de todas as admissões hospitalares atribuídas a perturbações do ritmo cardíaco (36), contribuindo assim para elevados custos em saúde. O custo anual com FA na União Europeia está estimado em 13,5 mil milhões de euros (cerca de 3 700 euros / ano por doente) (22), ascendendo a 6,65 biliões de dólares americanos nos Estados Unidos da América. Países como o Reino Unido gastam o equivalente a 1% do seu orçamento total em Saúde na investigação e tratamento de doentes com FA (25). As admissões hospitalares são o maior contribuinte para esta despesa, correspondendo a 52% do custo total (25).

Desta forma, todos os avanços na compreensão desta condição, especialmente aqueles que possam levar a uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e a formas de tratamento mais eficazes são de grande importância, tanto para a prestação adequada de cuidados de saúde como em termos de racionalização económica.

## DEFINIÇÃO DE FIBRILHAÇÃO AURICULAR E SUAS COMPLICAÇÕES

Dentro das várias definições de FA, as diretrizes da American Heart Association / American College of Cardiology / European Society of Cardiology (AHA / ACC / ESC) definem FA como uma ativação auricular elétrica descoordenada com consequente deterioração mecânica, associada a fibrose e a perda de massa muscular auricular, afetando assim a capacidade auricular de bombear sangue de forma eficaz (36).

Como o esvaziamento auricular passivo e ativo estão comprometidos durante a FA existe estase sanguínea a nível auricular, o que pode levar à formação de coágulos sanguíneos (frequentemente a nível do apêndice auricular esquerdo) e à indução de eventos

tromboembólicos sistémicos, aumentando assim o risco de acidente vascular cerebral e quintuplicando a taxa de mortalidade associada a esta condição (28,37).

A presença de uma atividade auricular desorganizada, especialmente a longo prazo (FA permanente), promove a remodelagem do substrato elétrico e estrutural auricular, o aumento dos volumes auriculares e fibrose auricular progressiva (27), o que contribui para a recorrência e perpetuação da arritmia (31).

## CLASSIFICAÇÃO DA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Vários sistemas de classificação de FA foram propostos ao longo dos anos, com base em dados de monitorização cardíaca externa, em electrogramas intracardíacos ou nas características clínicas dos doentes. Alternativamente, as diretrizes AHA / ACC / ESC (36) sugerem a duração temporal dos episódios de FA como um critério de classificação com relevância clínica.

De acordo com estas diretrizes (36,38), a FA é considerada recorrente na presença de dois ou mais episódios de FA documentada. Se a arritmia for autolimitada, com duração de segundos, horas ou mesmo dias (até 7 dias), é considerada FA paroxísticas (FAP). Se os episódios se mantiverem para além dos 7 dias, ou menos de 7 dias, mas com interrupção médica da sua arritmia, os doentes são classificados como tendo FA persistente (persFA). A persFA pode posteriormente ser designada por FA de longa duração, caso a arritmia dure há mais de um ano. A última categoria é a FA permanente, aquela na qual a cardioversão da arritmia não é medicamente possível, ou quando o procedimento não foi eficaz. A FA pode evoluir e autossustentar-se, apresentando-se inicialmente como FAP, evoluindo para PersFA e culminando em FA permanente (36). Uma esquematização gráfica desta classificação pode ser encontrada na Figura 2.

Allessie e colaboradores estudaram o conceito de que a FA se auto-perpetua ao longo do tempo (39). Num estudo em modelo animal, foram suturados elétrodo de estimulação no epicárdio de ambas as aurículas (40). Com estimulação elétrica programada foi possível induzir FA nestes animais. Após indução de FA, os autores aguardaram que ela se interrompesse e convertesse espontaneamente a ritmo sinusal, para imediatamente a seguir re-induzirem FA. Com este protocolo interativo, progredindo ao longo do tempo,

observaram que os episódios de FA se tornavam progressivamente mais longos, até persistirem por muitas horas (> 24 horas). Assim, nesta experiência as aurículas passaram de um estado paroxístico para estado persistente num curto espaço de tempo. Outros investigadores observaram que a progressão da PAF para uma forma mais sustentada é irregular, por vezes lenta e / ou incomum, estimando-se que esta progressão ocorra em cerca de 10% dos doentes no primeiro ano de doença, aumentando até 30% aos 5 anos. Além disso, 50% dos pacientes com FA isolada (“lone AF”) progridem para FA permanente durante um seguimento de 25 anos (41).

## FISIOPATOLOGIA

Apesar do extenso trabalho de investigação realizado nos últimos anos, com vista à compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da FA, alguns dos mecanismos relacionados com a génese, manutenção e perpetuação desta arritmia ainda não foram identificados. Para além disso continua a existir grande controvérsia em relação às teorias mais aceites na literatura (39,42). Três destas teorias foram postuladas no início do século passado, numa tentativa de explicar os mecanismos da FA: 1) a hipótese focal, 2) múltiplos circuitos de reentrada em simultâneo (teoria dos múltiplos Wavelets) e 3) circuitos de reentrada únicos, com despolarização rápida e com condução fibrilatória.

### 1. ESTUDOS INICIAIS: DO INÍCIO DO SÉCULO XX AOS ANOS 1950

#### *FOCOS ECTÓPICOS AURICULARES VERSUS MOVIMENTO CIRCULAR*

A hipótese de que a FA é iniciada por múltiplos focos ectópicos rápidos, dispersos pelas aurículas, foi introduzida pela primeira vez no início do século XX, por Winterberg (43) e posteriormente documentada num modelo experimental de FA por Scherf (44) que observou que a aplicação local de acetilcolina ou aconitina podia originar despolarizações rápidas e focais e/ou FA, a qual era interrompida com isolamento ou arrefecimento da área. Neste modelo, foram identificados focos ectópicos a diferentes localizações, nomeadamente a nível das veias pulmonares (VP), parede posterior e teto da aurícula esquerda, seio coronário, veias cavas superior e inferior, ligamento de Marshall, septo interauricular e na crista terminalis, os quais parecem desempenhar um papel de gatilho na indução de episódios recorrentes de FA (9,45,46).

Concomitantemente à teoria da atividade ectópica, Mines (47) introduziu a teoria do movimento circular, sugerindo que a FA seria promovida por circuitos de reentrada com movimento circular. Garrey (48), confirmou esta hipótese, observando ainda que as contrações fibrilatórias induzidas não eram interrompidas após a separação do apêndice auricular da massa auricular. As contrações fibrilatórias no apêndice, contudo cessavam, o que o levou a concluir que a FA necessita de uma massa mínima de tecido para se iniciar e manter. Dentro de sua importante contribuição em estudos de FA, Thomas Lewis melhorou os conceitos da teoria do movimento circular, identificando as diferenças básicas entre um circuito de FA e um flutter auricular (49,50,51,52,53).

Estas duas teorias constituíram os pilares de todas as hipóteses propostas para explicar os mecanismos básicos da FA até os anos 1950.

## 2. ESTUDOS SUBSEQUENTES: A PARTIR DE 1950

### *MÚLTIPLOS CIRCUITOS DE REENTRADA SIMULTÂNEOS (TEORIA DOS WAVELETS MÚLTIPLOS)*

Moe e Abildskov argumentaram contra ambas as teorias, sugerindo que ambas eram inadequadas para explicar todos os casos de FA. Como alternativa, em 1959, demonstraram a existência de múltiplos circuitos simultâneos de reentrada, desencadeados por batimentos prematuros induzidos durante estimulação vagal, o que os levou em 1964 a postular a teoria de múltiplos circuitos reentrantes (multiple wavelet hypothesis) (8,34,54,55). Esta teoria considera que existem várias ondas de ativação auricular independentes que se fracionam segundo as barreiras anatómicas e refratividade do tecido auricular e que interagem entre si podendo extinguir, potenciar ou reiniciar atividade. Estes comportamentos levarão à perpetuação de vários circuitos, com orientação espacial e velocidade de condução diferentes, os quais são responsáveis pela manutenção da FA (56,57). Através de diversos estudos, percebeu-se que a presença de múltiplos circuitos requer um substrato apropriado, onde possa ocorrer atividade ectópica. Este substrato atua como o gatilho para o mecanismo de reentrada, e, conseqüentemente, para a FA que se extinguirá quando tiver atingido uma área de tecido não excitável (42).

Apesar de Moe e colaboradores defenderem a teoria das wavelets múltiplas como mecanismo principal para a perpetuação da FA, também aceitavam que a ativação auricular irregular podia ser, secundária a vários mecanismos, que incluíam a presença de um único ou de múltiplos focos ectópicos auriculares com atividade gatilho rápida ou a presença de circuitos de movimento circular rápido (39). Deste modo, doentes que apresentem patologia cardíaca e/ou dilatação auricular estão mais predispostos ao desenvolvimento de FA por existência de múltiplos circuitos de reentrada. Em contrapartida, os doentes sem evidência de cardiopatia apresentam maior probabilidade FA por atividade focal, sendo mais frequente a manifestação por episódios transitórios de FA sem evolução para FA persistente (42).

Mais tarde, com o advento do mapeamento ótico de alta resolução (56,58) observou-se pela primeira vez, num modelo experimental de coração do cão, a presença de múltiplas wavelets de propagação (entre 4 a 6 wavelets simultâneas), o que apoia a hipótese avançada por Moe. Esta observação transformou-se num marco na investigação dos mecanismos de início e manutenção da FA, demonstrando pela primeira vez que várias wavelets podem coexistir durante a FA. Contudo, o número de wavelets identificadas por Allesie e colegas era significativamente menor do que o proposto por Moe (entre 20 a 30 wavelets). Estas observações foram posteriormente reproduzidas por outros investigadores, com uma análise subsequente a mostrar uma concordância com Allesie em termos do número de wavelets simultâneas e das suas características de propagação (59). Com base nestes dados, Cox e colegas desenharam uma abordagem cirúrgica para tratamento de FA persistente, através da criação de múltiplas lesões cirúrgicas (MAZE) a nível auricular (59,60,61). Este procedimento cirúrgico tinha como objetivo subdividir as aurículas em pequenas regiões, isoladas umas das outras, de modo a que as múltiplas frentes de onda de FA não se pudessem propagar e perpetuar (60,61).

### *ACTIVIDADE ELÉCTRICA FOCAL NAS VEIAS PULMONARES*

A teoria dos wavelets múltiplos foi fortemente desafiada por uma série de três estudos apresentados por Haissaguerre e colaboradores (9,62,63). Nestes trabalhos os autores demonstraram que num subconjunto de doentes com FA, esta era desencadeada principalmente por atividade focal rápida com origem nas veias pulmonares (VP). Uma grande percentagem dos doentes submetidos a ablação destes focos ectópicos e

isolamento das VP ficaram livres de FA no seguimento a longo prazo. Estes resultados contribuíram para que a comunidade médica reorientasse o foco da sua investigação para o papel das veias pulmonares, teto da aurícula esquerda e da inervação autonómica destas regiões na génese e manutenção da FA.

### *CIRCUITOS DE REENTRADA ÚNICOS, COM DESPOLARIZAÇÃO RÁPIDA E COM CONDUÇÃO FIBRILHATÓRIA (ROTORES / DRIVERS)*

Em 1992, Schuessler, num estudo com preparação de aurícula de cão, demonstrou a presença de vários circuitos micro-reentrantes durante FA induzida por estimulação elétrica. Contudo, após administração farmacológica, com aumento progressivo dos níveis de concentração de acetilcolina, o número de circuitos de reentrada foi reduzindo progressivamente até permanecer apenas um circuito de micro-reentrada único e estável, de alta frequência e com capacidade de condução fibrilhatória para as áreas adjacentes (64). Estes achados foram mais tarde reproduzidos por Jalife (59,65).

Avanços na compreensão destes circuitos contribuíram para introduzir o conceito de "rotores", definidos como ondas que se propagam em forma espiral para o tecido auricular, a partir de um núcleo excitado. Estes rotores são autossustentados (65) e espacial e temporalmente organizados (59,66,67). O recurso a sistemas de mapeamento ótico bipolar durante a FA permitiu documentar a atividade periódica ininterrupta de rotores estacionários, controlados por aqueles possuidores de frequências dominantes mais altas. (66).

Jalife e colaboradores (59) acreditam, contudo, que nem todas as formas de FA são sustentadas por um único rotor auricular esquerdo, com condução fibrilhatória para a RA e que o mecanismo subjacente pode variar de doente para doente, podendo inclusivamente estar presentes vários mecanismos em simultâneos (como também sugerido anteriormente por Moe e colaboradores) – Figura 3.

## REMODELAGEM CARDÍACA NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Em 1995, Wijffels descreveu o processo de remodelagem cardíaca que ocorre na FA, isto é, as alterações funcionais e estruturais que ocorrem como processo de adaptação fisiopatológica das aurículas à atividade fibrilatória (40). Algumas destas alterações incluem alterações dos canais iônicos de membrana, aumento do cálcio intracelular em situações de elevada frequência cardíaca para proteção dos cardiomiócitos (68,69), alteração das propriedades eletrofisiológicas, como o encurtamento do potencial de ação e dos períodos refratários efetivos (34,70,71,72,73); alterações moleculares com redução da expressão do gene  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase sarcoplasmático e do correspondente RNAm e da expressão dos genes de vários canais de potássio (69,74,75) e alterações estruturais e contráteis do tecido cardíaco que levam a perda de contratilidade, alteração da arquitetura celular, dilatação e fibrose auricular (76,77). Todas estas modificações fazem com que haja perpetuação e manutenção da FA, apoiando a afirmação de Wijffels que “atrial fibrillation begets atrial fibrillation” (40). A remodelagem é um fenómeno progressivo com a manutenção da FA. Deste modo, quanto maior for a duração da FA, mais difícil é a conversão a ritmo sinusal, contribuindo para a evolução de FAP para as formas persistente ou permanente (78). No entanto, quando o ritmo sinusal é restabelecido, o processo de remodelagem pode reverter gradualmente, ocorrendo remodelagem inversa caso haja manutenção do ritmo sinusal (79). Portanto, o tipo e a direção da remodelagem dependem da duração da FA e da sobrecarga hemodinâmica, principalmente iónica e electrofisiológica, podem ocorrer em minutos ou horas e são tendencialmente reversíveis. As alterações relacionadas com a FA persistente e permanente, particularmente a fibrose, são, aparentemente, irreversíveis (80).

## SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO

O Sistema Nervoso Autónomo (SNA) é responsável pelo controlo de várias funções fisiológicas, tendo um papel muito importante na modulação da eletrofisiologia e arritmogénese cardíaca. Mais recentemente, considera-se o SNA cardíaco dividido em dois componentes: um extrínseco e outro intrínseco (81).

O sistema extrínseco corresponde às fibras que se encontram fora do coração, ligando o coração ao sistema nervoso central, podendo ser subdividido em dois componentes, o



sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático que utilizam neurotransmissores diferentes, exercendo, respetivamente, efeitos estimuladores ou inibitórios no tecido alvo.

Em relação à inervação simpática, as suas fibras provêm da medula espinhal (com especial importância para o núcleo intermediolateral, que está muito envolvido na regulação cardiovascular), formando as fibras pré-ganglionares, que vão comunicar com as fibras pós-ganglionares nos gânglios paravertebrais: gânglios cervicais superiores, os gânglios do tronco cervical, com destaque para os gânglios estrelados, e os gânglios do tronco torácico (82). Por sua vez, estas fibras seguem a estruturas vasculares do epicárdio, atingindo o miocárdio, e por sua vez, o endocárdio, permitindo a regulação cardíaca.

Quanto à inervação parassimpática, as fibras têm origem bulbar, principalmente do núcleo ambíguo, sendo transmitidas maioritariamente pelos nervos vago direito e esquerdo. Estas fibras dividem-se em três ramos, superior, médio e inferior, convergindo com as fibras pós-ganglionares em gânglios localizados perto do coração ou nas paredes do mesmo, innervando principalmente os nódulos sinusal e auriculoventricular (83).

Quanto aos seus efeitos, a estimulação simpática, no coração normal e saudável, reduz a duração do potencial de ação e a dispersão da repolarização transmural. A estimulação parassimpática prolonga a duração do potencial de ação e do período refratário efetivo ventricular (84,85), e reduz o período refratário efetivo auricular, com aumento da heterogeneidade eletrofisiológica espacial e promoção de despolarizações precoces (40,71,84,86).

Para além do sistema extrínseco, o coração também é innervado por um sistema próprio, o sistema cardíaco intrínseco, o qual consiste numa rede formada por neurónios, fibras nervosas, nervos e plexos ganglionares interligados entre si e com as fibras simpáticas e parassimpáticas, encontrados no coração e nas grandes veias adjacentes. Está distribuído na gordura epicárdica auricular e ventricular, primariamente localizado na superfície auricular posterior e adjacente às veias pulmonares (87,88,89,90). Os plexos ganglionares funcionam como centros integrativos que modulam as interações entre o sistema extrínseco e intrínseco (87,88,89,91,92), sendo tipicamente encontrados em concentrações de gordura epicárdica conhecidos como “fat-pads”. Este sistema é

responsável pela inervação e regulação do nódulo sinusal, através do plexo ganglionar da aurícula direita, e do nódulo auriculoventricular, através do plexo ganglionar da veia cava inferior (81,82,87)

## SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO E FIBRILHAÇÃO AURICULAR

É cada vez mais reconhecido que o sistema nervoso autónomo (SNA) desempenha um papel importante no desenvolvimento e manutenção da FA (93,94). Nos últimos anos, a relação entre o SNA e a FA tem sido amplamente estudada, tornando-se evidente que disfunções do SNA estão presentes na patogénese da FA (90,94,95,96). Tanto o parassimpático como o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso cardíaco intrínseco têm sido implicados na génese da FA (97,98). Estudos anatómicos da inervação autonómica auricular demonstram que as veias pulmonares e o teto da aurícula esquerda têm um perfil autonómico único, com uma inervação autonómica rica, constituída por nervos simpáticos, parassimpáticos e por plexos ganglionares (88,89,90,98,99).

Estudos epidemiológicos iniciais sugeriram a existência de correlação entre alguns tipos de FA e alterações do SNA, particularmente na FA de causa vagal, mais frequente em doentes jovens sem cardiopatia estrutural subjacente e que apresentam episódios paroxísticos preferencialmente durante a noite, em repouso ou pós-prandiais, e a FA de causa adrenérgica, mais comum em situações de exercício ou de “stress” (100). Estudos em modelos animais, demonstraram que a estimulação vagal contribui para a génese da FA através da redução da frequência cardíaca e da velocidade de condução do tecido auricular, do encurtamento do potencial de ação e da diminuição não uniforme da refratariedade tecidual, criando assim as condições necessárias para o aparecimento de arritmias auriculares por fenómenos de reentrada (101,102). A estimulação vagal pode também despoletar atividade automática focal a nível auricular (101,103,104). Em contrapartida, durante a estimulação simpática, ocorre aumento da velocidade de condução, diminuição do potencial de ação e do tempo de condução auriculoventricular e redução da refratariedade auricular, alterações que induzem o aparecimento de atividade gatilho com despolarizações focais auriculares rápidas e repetitivas (13,105).

Estudos mais recentes sugerem, no entanto, a necessidade de existência de um efeito combinado da estimulação parassimpática e simpática na génese da FA. Segundo estes

trabalhos, existem flutuações bruscas no tónus autonómico que induzem o aparecimento da FA, estando presentes em doentes com FAP e FA isolada. Assim, na maioria dos casos de doentes com FAP, foram documentadas duas fases autonómicas previamente ao início de um episódio de arritmia: uma primeira em que ocorre um aumento da atividade simpática, seguida de uma fase com aumento da atividade parassimpática; sendo que apenas 30% dos doentes apresentaram uma única fase com aumento isolado da atividade vagal. (12,106,107,108,109,110).

Adicionalmente, o sistema intrínseco parece também estar diretamente relacionado com o desenvolvimento de FA (12,111,112,113). Em algumas séries, a adição de ablação de plexos ganglionares ao isolamento das veias pulmonares parece aumentar o sucesso da ablação de FA (114). É também bem conhecido que reflexos cardíacos intrínsecos que cursam com respostas depressoras podem ser induzidos durante a ablação por radiofrequência, particularmente em localizações dentro e ao redor do óstio das veias pulmonares. Tem sido sugerido que a eliminação destes reflexos vagais durante a ablação pode melhorar a eficácia dos procedimentos ablativos da FA (115).

## AVALIAÇÃO AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

O estudo da função autonómica e suas disfunções é feito através da provocação do sistema nervoso autónomo com estímulos supralimiares o que é conseguido através de diferentes manobras provocativas, a maior parte das quais avalia as subseqüentes alterações de variáveis cardiovasculares. De entre as diferentes manobras destaca-se o teste de ortostatismo passivo em mesa cama basculante (ou teste de tilt, HUT). Durante o ortostatismo passivo, ocorrem alterações do controlo autonómico e cardiovascular, que contribuem para a manutenção da homeostasia. No teste de tilt, o indivíduo é colocado em decúbito dorsal sobre uma cama basculante, sendo efetuado o seu levantamento progressivo durante um tempo determinado a 60-70° em relação á linha horizontal, de forma a que, por ação da gravidade, o sangue se desloque para os membros inferiores. Nestas circunstâncias, ocorre a ativação do reflexo barorecotor, com uma interferência mínima da bomba muscular das pernas. Durante o teste são monitorizadas as variações em tempo-real da pressão arterial e da frequência cardíaca, variáveis cardiovasculares influenciadas pelo SNA. Classicamente, o teste de tilt é definido como tendo duas fases: uma fase inicial em que ocorre uma adaptação cardiovascular nos primeiros 30 segundos

e uma fase de adaptação com dois tempos - um período de adaptação estável nos primeiros 2 minutos, e um segundo período relacionado com o ortostatismo prolongado por mais de 5 minutos (18,116). De modo geral, considera-se que o teste de tilt se encontra normal quando na fase inicial de adaptação (primeiros 2 minutos) existe uma diminuição inferior a 10 mmHg da pressão arterial sistólica, um aumento de 5 a 10 mmHg da diastólica e um aumento da frequência cardíaca de cerca de 10 bpm (117). Desta maneira, durante a realização desta manobra provocativa, ocorre uma ativação simpática com inibição do sistema parassimpático (18,19,118). Na presença de disfunção autonómica, normalmente ocorre descida acentuada da pressão arterial e ausência do aumento da frequência cardíaca por deficiente adaptação do reflexo baroreceptor, que varia consoante o grau de disfunção ou disautonomia presentes (116).

## ANÁLISE DE SINAL DAS VARIABILIDADES CARDIOVASCULARES

O SNA influencia as variáveis fisiológicas deixando sobre elas uma “assinatura” que induz variações no sinal que podem ser detetadas e avaliadas através de metodologias de processamento de sinal. O estudo destas variações pode ser realizado através de três dimensões analíticas - o domínio do tempo, o domínio da frequência e o domínio do tempo-frequência – permitindo a análise de diferentes perfis de resposta fisiológica e patológica (19).

No domínio do tempo, os métodos tradicionalmente utilizados são maioritariamente estatísticos, em que se comparam as alterações da variabilidade da frequência cardíaca, através de medidas de tendência central, como o desvio padrão dos intervalos RR, e da pressão arterial (119).

Em relação ao domínio da frequência, o método mais utilizado consiste na aplicação da Transformada Rápida de Fourier (FFT), o qual decompõe o sinal nas frequências que o constituem dando indicação da potencia relativa entre elas. Quando aplicado ao estudo das variações autonómicas sobre um sinal cardiovascular também designado, no seu todo e de forma mais geral, como estudo de variabilidade cardiovascular é possível identificar três bandas principais de frequências: as very-low frequency (VLF;  $< 0,04$  Hz), que se encontram aparentemente relacionadas com fatores não neuronais como a temperatura e hormonas; as low-frequency (LF; entre 0.04 e 0.4 Hz), relacionadas principalmente com

a atividade simpática; e as high-frequency (HF;  $> 0.5$  Hz), associadas maioritariamente à atividade parassimpática e atividade respiratória (120,121). Adicionalmente, é possível calcular o índice de tónus autonómico global através da razão LF/HF, sendo superior em situações com aumento da atividade simpática, e inferior durante a ativação vagal (119,122). Para uma melhor análise da razão LF/HF são usados os valores de LF observados na variabilidade da pressão arterial e os valores de HF da variabilidade da frequência cardíaca, por apresentarem, respetivamente, uma maior correlação com o sistema simpático e parassimpático e com o arco reflexo autonómico que regula maioritariamente estas variáveis (18,122). Contudo, esta técnica apresenta limitações por exigir um sinal estacionário de, pelo menos, 5 minutos, tornando-o difícil de obter, e por não nos fornecer informações sobre a correlação entre as alterações da frequência e o tempo em estas ocorrem (18).

Assim, foi necessária a criação de novos métodos para análise de sinal com maior dinamismo temporal, fisiológico e clínico, surgindo assim outras metodologias que aplicam a transformada de wavelet (WT) ou a transformada de Hilbert-Huang (HHT). Estas análises permitem a decomposição no domínio tempo-frequência, sendo possível localizar e quantificar alterações na atividade autonómica em pequenos períodos de tempo (18,123,124,125).

Outro modo de calcular a variação do tónus autonómico é através da avaliação do reflexo barorecotor. Este é um dos mecanismos reguladores da pressão arterial mais importantes, sendo possível analisar a precisão de resposta deste reflexo através do seu índice de sensibilidade (BRS). Alterações da sensibilidade do reflexo barorecotor associam-se a desenvolvimento e progressão de patologia cardiovascular (19,126). O BRS espontâneo pode ser calculado usando o método sequencial (127), no qual é avaliada a relação entre variações espontâneas e simultâneas dos intervalos RR e da pressão arterial sistólica, numa análise de registo contínuo, nos quais são identificadas o número de rampas de 3 ou mais ciclos cardíacos consecutivos em que ocorre aumento (sequências positivas – up-ramp) ou redução (sequências negativas – down-ramp) progressivos de pelo menos 1mmHg ou 5ms entre valores adjacentes de pressão arterial ou de intervalo RR, respetivamente (127), Figura 4.

Deste modo, quando existe uma rampa de pressão arterial em simultâneo com uma rampa do intervalo RR, existe um evento BRS (17). A sensibilidade do reflexo baroreceptor pode ser calculada pela média das rampas BRS:  $BRS = \Delta RR(\text{ms}) / \Delta sBP(\text{mmHg})$ ; na qual um valor baixo indica uma baixa precisão de atuação do reflexo enquanto um valor elevado reflete uma alta precisão de resposta, ou seja, uma sensibilidade alta (124). Adicionalmente, pode ser calculado o índice de eficácia deste reflexo (BEI), que representa a sua efetividade na regulação cardíaca, refletindo através da razão entre o número total de eventos BRS com e o número total de rampas de pressão de sequência positiva e negativa (19).

## OBJETIVOS

Com este trabalho, pretendemos caracterizar e quantificar a modulação autonómica da atividade cardiovascular registada durante teste de ortostatismo passivo em doentes com PAF e comparar estes resultados com um grupo controlo de indivíduos saudáveis. Adicionalmente, analisaremos a sensibilidade e eficácia do reflexo barorecetor, através da aplicação do método sequencial aplicado aos sinais contínuos de frequência cardíaca e de pressão arterial.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

### POPULAÇÃO

Neste estudo foi incluídos um grupo de doentes com FAP (n=10) e um grupo de indivíduos saudáveis (grupo controlo) (n=10). Todos os doentes preencheram os seguintes critérios: 1) fibrilhação auricular paroxística, >1 episódio sintomático/ mês; 2) ausência de doença cardíaca estrutural ou elétrica; e ausência de doença primária do Sistema Nervoso Autónomo. A FAP estava documentada em eletrocardiogramas e registo(s) de Holter de 24h. Indivíduos com doença crónica ou aguda concomitante, antecedentes pessoais de doenças cardiovasculares, síndrome do seio carotídeo ou doenças sistémicas que afetem o SNA (nomeadamente diabetes mellitus) foram excluídos do estudo.

Todos os membros do grupo controlo foram submetidos à realização de um exame físico completo, electro e ecocardiograma, sendo excluídos aqueles que apresentavam alterações.

No grupo com FAP, os fármacos antiarrítmicos foram suspensos no período correspondente a  $\geq 5$  semividas antes do teste de tilt (HUT). Nos casos sob amiodarona, o HUT foi efetuado 2 meses após suspensão do fármaco.

Os testes foram efetuados após aprovação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa e após consentimento informado.

### PROTOCOLO DO TESTE DE TILT

O teste de Tilt foi realizado num laboratório dedicado, num ambiente calmo, com temperatura e humidade controlada, durante o período da manhã, após um pequeno-almoço ligeiro. No dia da realização do HUT não foi permitido o consumo de álcool, cafeína, chocolate ou xantinas. Não foram colocadas linhas intravenosas. Todos os participantes encontravam-se em ritmo sinusal aquando da realização do HUT.

Os indivíduos foram colocados numa mesa basculante automática, com uma placa de suporte para os membros inferiores e seguros com faixas para impedir a queda no caso da ocorrência de tonturas ou síncope. Foi dada a indicação no sentido da manutenção de



uma respiração com frequência e ritmo normais. Após uma fase inicial de estabilização com duração de 10 minutos, em posição supina, procedeu-se à elevação progressiva da mesa com uma velocidade constante, atingindo 70° em 15 segundos. Os indivíduos permaneceram nesta posição por 5 minutos. No final, o doente retomou a posição supina, tendo-se mantido um período de repouso consequente de 5 minutos para garantir as condições de segurança do indivíduo.

Eletrocardiograma, pressão arterial e impedância torácica foram registados de forma contínua, batimento-a-batimento durante todo o teste (Task Force Monitor, CNSystems, Graz, Áustria). Os restantes parâmetros hemodinâmicos: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (MAP), volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica (RVP) foram calculados com base no sinal de impedância torácica (Task Force Monitor, CNSystems, Graz, Áustria). A aquisição de dados foi efetuada a uma frequência de 100 KHz.

## ANÁLISE DE DADOS

A análise de dados foi realizada recorrendo a uma interface computacional desenvolvida in house (Heartmathics). Para o efeito, foi implementada uma rotina de modo a detetar os picos de pressão arterial sistólica (SBP) e os pontos fiduciais das ondas R de cada complexo eletrocardiográfico, batimento-a-batimento, de forma que fosse possível a reconstrução de uma curva de evolução temporal da pressão arterial (sistograma) e da frequência cardíaca (tacograma). Os sinais reconstruídos foram utilizados para o cálculo da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e para o cálculo da sensibilidade do baroreflexo.

O período de tempo total da manobra foi segmentado em intervalos de dois minutos, não só para facilitar a computação, mas, principalmente, para melhor se visualizar a dinâmica das alterações cardiovasculares que decorreram durante toda a manobra. Assim, cada parâmetro cardiovascular foi analisado nos seguintes 4 períodos consecutivos: 1) os últimos 2 minutos da fase de posição supina (basal, utilizado como controlo); 2) os primeiros 2 minutos de adaptação ao ortostatismo (TA1); 3) os 2 minutos imediatamente subsequentes (TA2); 4) 2 minutos de repouso após término do teste de tilt.

## VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL

Os dados foram analisados no domínio do tempo-frequência, com recurso à Transformada de Hilbert-Huang (HHT). Sumariamente, esta ferramenta decompõe o sinal analisado num número finito e pequeno de funções, as funções de modo intrínseco, sob as quais é posteriormente aplicada a análise espectral de Hilbert, para obter o espectro de frequência, fase e amplitude do sinal. Recentemente, esta ferramenta tem sido aplicada em sinais biomédicos, em particular os cardiovasculares, uma vez que permite uma estimativa mais precisa da variabilidade do sinal. Para cada um dos intervalos analisados obteve-se um espectro de potência de frequências, tendo sido isoladas duas bandas principais: alta frequência (HF; 0,15-0,4Hz), marcadora da atividade parassimpática; baixa frequência (LF; 0,04-0,15 Hz), indicadora da atividade simpática.

## SENSIBILIDADE E EFICÁCIA DO BAROREFLEXO

A sensibilidade do baroreflexo permite elucidar acerca da resposta final global decorrente da ativação do reflexo baroreceptor arterial, através da avaliação das alterações de frequência cardíaca decorrentes de alterações simultâneas de pressão arterial. No presente trabalho, a sensibilidade do baroreflexo foi estimada segundo o método sequencial. Em resumo: o sinal de pressão arterial sistólica foi analisado com o objetivo de identificar as rampas de três ou mais batimentos cardíacos consecutivos com um aumento progressivo (up-ramp), ou diminuição (down-ramp), de pelo menos 1 mmHg. O algoritmo identificou as sequências espontâneas de baroreflexo, definidas como rampas de pressão arterial sistólica (SBP) seguidas por variações concomitantes e concordantes de  $RRI \geq 5ms$ , variações essas que são analisadas em três desfasamentos (lags) temporais: de  $-0$ ,  $-1$  e  $-2$  batimentos cardíacos. Cada sequência é incluída apenas uma vez. Para cada sequência espontânea foi calculado o declive da relação linear entre a SBP e os valores de RRI – sensibilidade do baroreflexo (BRS). Foram analisados apenas os períodos com valores de coeficiente de correlação  $> 0,8$ .

Para cada período selecionado para análise foi ainda calculado o índice de efetividade do baroreflexo (BEI). O BEI é definido como a razão entre o número total de sequências de baroreflexo detetadas e o número total de rampas de SBP. Quanto maior o valor de BEI,

maior o número de rampas de SBP que são seguidas de alterações de RRI, ou seja, maior a eficácia do reflexo baroreceptor na adaptação cardiovascular que é exigida.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando a versão 22.0 do programa Statistical Package for the Social Sciences (IBM, Chicago, Illinois, USA). As variáveis discretas foram apresentadas como frequência (percentagem) ou média  $\pm$  desvio padrão.

O pressuposto da normalidade foi avaliado com o teste Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors, usando o teste de Shapiro-Wilk apropriado para amostras reduzidas e com o teste de Levene baseado na mediana. Além disso, efetuou-se uma análise aos valores discrepantes, removendo os sujeitos que se encontravam fora do intervalo [média – 2.5 x desvio padrão; média + 2.5 x desvio padrão] e recalculando os testes estatísticos anteriores para verificar se estes valores afetavam as conclusões dos testes estatísticos.

Utilizou-se o teste t de Student para variáveis emparelhadas para analisar dados emparelhados dentro do mesmo grupo. Para comparar as variáveis entre os dois grupos, FAP e controlo, empregou-se o teste t de Student quando se confirmou uma distribuição normal e o teste de Mann-Whitney U sempre que as variáveis não seguiam distribuição normal.

Considerou-se existir significado estatístico sempre que o valor de p fosse inferior a 0,05 para um intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram incluídos 10 doentes com FAP (idade média  $52 \pm 13$ , 45% sexo masculino), com uma média de 1.8 episódios de fibrilhação auricular paroxística por mês antes do HUT. Dez voluntários saudáveis (idade média  $49 \pm 15$ , 46.2% sexo masculino) foram recrutados como grupo controlo. Todos os participantes completaram o protocolo de teste, sem indução de sintomas ou de fibrilhação auricular. O grupo de doentes com FAP apresentava uma idade média superior à dos voluntários saudáveis, não tendo, contudo, sido encontradas diferenças significativas na distribuição de sexo, idade, índice de massa corporal, pressão arterial basal ou frequência cardíaca entre o grupo controlo e o grupo de doentes com FAP (Tabela 1).

### RESPOSTA HEMODINÂMICA

Em condições basais, a pressão arterial foi semelhante nos 2 grupos (Figura 5). Em relação às alterações da pressão arterial induzidas pelo HUT foi possível identificar dois perfis dinâmicos de resposta pressora (Figura 5): no grupo de controlo, imediatamente após início do HUT, documentou-se uma descida não significativa dos valores de pressão arterial, seguida de retorno aos valores basais e ligeira elevação. Em relação ao grupo de doentes com FAP, observou-se um aumento progressivo, mantido e significativo ( $p < 0.001$ ), dos valores de pressão arterial nos períodos TA1 e TA2, quando comparados com os valores basais, acompanhada dum aumento significativo da frequência cardíaca ( $p < 0.001$ ; Figura 6). Não se identificaram, contudo, diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação às variações cronotrópicas verificadas durante todos os períodos de análise (Figura 6).

### ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL

Após início do HUT foi possível identificar dois padrões diferentes de atividade do sistema nervoso autónomo: no grupo controlo observou-se um aumento significativo dos valores na banda LF (baixas frequências, marcador de atividade simpática) durante os

períodos TA1 (comparando com o basal), associado a uma descida significativa da atividade na banda HF (altas frequências, marcador da atividade parassimpática) – Figura 7. Por outro lado, no grupo com FAP, os valores de LF foram significativamente menores que os do grupo controlo, sendo que o aumento significativo da atividade na banda das LF ocorreu apenas em TA2, não estando o mesmo associado a alterações significativas da atividade parassimpática (Figura 7).

## AValiação da Resposta Baroreflexa

Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas para o número de rampas SBP entre os grupos (Figura 8A). No entanto, no grupo controlo, observou-se um aumento progressivo e significativo do número de rampas SBP/minuto durante o HUT, enquanto no grupo de doentes com FAP não se verificou este padrão de aumento do número de rampas durante o teste.

A sensibilidade espontânea do baroreflexo (BRS) durante o período basal foi semelhante nos dois grupos. Após o ortostatismo, observou-se uma diminuição significativa dos valores de BRS no grupo controlo ( $18,5 \pm 1,4$  mmHg / ms vs.  $14,9 \pm 1,9$  mmHg / ms,  $p < 0,05$ ) e no grupo de doentes com FAP ( $17,2 \pm 1,4$  mmHg / ms vs.  $11,8 \pm 1,5$  mmHg / ms,  $p < 0,01$ ), mantendo-se posteriormente estável nos períodos TA1 e TA2 ( $14,9 \pm 1,9$  mmHg / ms vs.  $15,3 \pm 2,1$  mmHg / ms,  $p = \text{NS}$ ;  $11,8 \pm 1,5$  mmHg / ms vs.  $11,5 \pm 1,3$  mmHg / ms,  $p = \text{NS}$ , para os grupo controlo e FAP, respetivamente), com valores significativamente mais baixos durante TA1 e TA2 no grupo de doentes com FAP em comparação com o grupo controlo (figura 8B).

Em relação ao índice de eficácia do baroreflexo (BEI), os valores foram significativamente menores no grupo de doentes com FAP quando comparados com o grupo de voluntários saudáveis, tanto no período basal como durante a posição ortostática (TA1 e TA2). O HUT passivo induziu uma diminuição ligeira e não significativa dos valores de BEI para ambos os grupos (figura 8C).

## DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado com o objetivo de caracterizar e quantificar a modulação autonómica da atividade cardiovascular registada durante teste de ortostatismo passivo em doentes com FAP, e comparar estes resultados com os de um grupo controlo de indivíduos saudáveis. Os resultados permitiram identificar diferentes padrões de resposta hemodinâmica e autonómica entre o grupo de doentes com FAP e o grupo de voluntários saudáveis.

### EFEITOS HEMODINÂMICOS E AUTONÓMICOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO

Durante o teste de tilt, os indivíduos do grupo controlo apresentaram um aumento significativo da atividade da banda LF (marcador da atividade do sistema nervoso simpático) imediatamente após assumir a posição ortostática, enquanto que o grupo dos doentes com FAP apresentaram valores de LF mais baixos durante todos os períodos de análise, verificando-se um aumento mais tardio, ocorrendo apenas na segunda metade do teste, durante o período TA2. Estes resultados podem traduzir algum grau de disfunção autonómica neste grupo de doentes, podendo ainda ser uma manifestação da presença de remodelagem autonómica resultante da FA, descrita em doentes e modelos experimentais, que tem vindo a ser associada a distribuição heterogénea da inervação cardíaca, com aumento significativo da inervação simpática auricular e maior facilidade na recorrência de FA (12,129,130).

### RESPOSTA BAROREFLEXA

O objetivo secundário do presente estudo foi analisar a sensibilidade e eficácia do baroreflexo arterial num grupo de doentes com FAP submetido a teste de ortostatismo passivo, através da aplicação do método sequencial aplicado aos sinais contínuos de frequência cardíaca e de pressão arterial.

Os nossos resultados revelam que, apesar de não se identificarem diferenças de FC média e de PA entre os dois grupos nas condições basais, o grupo de doentes com FAP apresentam uma redução significativa na sua capacidade de adaptação ao ortostatismo,

como indicado por um valor inferior do índice de eficácia do baroreflexo (BEI), sem que se tivessem encontrado diferenças significativas no número de rampas de SBP, e por uma maior redução dos valores da sensibilidade do baroreflexo (BRS) após início do HUT. Ou seja, os doentes com FAP apresentam diferenças significativas nas respostas baroreflexas durante o período inicial de adaptação após assunção da posição ortostática, quando comparados com o grupo controlo.

No grupo controlo verificou-se ainda um aumento progressivo e significativo do número de rampas de SBP ao longo do HUT, enquanto no grupo de doentes com FAP não se identificaram alterações no número de rampas de SBP durante o teste. O significado deste achado é, contudo, pouco claro. Apesar de poder ser considerado uma expressão da variabilidade da pressão arterial, foi recentemente sugerido que a ocorrência de rampas de SBP é um fenómeno pouco relacionado com o baroreflexo arterial (127). Além disso, Waki et al, demonstraram que dentro do intervalo fisiológico normal da pressão arterial, a taxa de variação do número de rampas de SBP não afetou a sensibilidade do baroreflexo num modelo de rato anestesiado (131). Assim, o papel do padrão dinâmico de variação do número de rampas de SBP, como um marcador de adaptação ao ortostatismo a curto prazo, permanece incerto.

Apesar dos valores de sensibilidade espontânea do baroreflexo (BRS) serem semelhantes nos dois grupos durante a posição supina, após assumir a posição ortostática verificou-se uma maior descida dos valores sensibilidade do baroreflexo no grupo de doentes com FAP (figura 8B). Resultados conflituosos na avaliação da sensibilidade do baroreflexo arterial em doentes com FAP foram relatados anteriormente. De acordo com estudos que visam a FA "mediada pelo sistema nervoso autónomo", utilizando a regressão linear entre SBP e RRI ou a análise de coerência espectral, a sensibilidade do baroreflexo não diferiu entre os doentes com FAP e os grupos controlo (132,133). No entanto, outros estudos demonstraram redução significativa dos valores de sensibilidade espontânea do baroreflexo em doentes com FAP sintomática (134). Não existe, no entanto, muita informação sobre a função do baroreflexo arterial durante o stress ortostático em doentes com FAP. A diminuição concomitante dos valores da sensibilidade (BRS) e da eficácia do baroreflexo (BEI) durante o HUT no grupo de doentes com FAP sugere que uma disfunção do baroreflexo arterial pode estar envolvida na fisiopatologia FAP.

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar do número de indivíduos incluídos no estudo ter permitido a identificação de diferenças significativas nos parâmetros estudados, a amostra foi relativamente pequena. Assim, estudos adicionais num grupo maior de doentes serão necessários para confirmar estes achados.



## CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo, evidenciam a presença dum padrão anormal na atividade do SNA na resposta ao ortostatismo em doentes com FA paroxística. O significado fisiológico desta complexa interação entre atividades simpática e parassimpática representa um desafio permanente no atual panorama da investigação no âmbito da FA, justificando-se estudos futuros que possam contribuir não só para a compreensão dos mecanismos subjacentes à FAP, mas também para identificar potenciais indicadores da evolução clínica associados a esta doença.

## AGRADECIMENTOS

Apesar de toda a complexidade e importância que é escrever e realizar um trabalho final de mestrado, é aqui que reside muito da alma do trabalho. Na realidade, só com grande apoio, amizade e colaboração é que foi possível realizá-lo, e esse apoio merece ser reconhecido e agradecido. O mesmo posso dizer sobre o meu percurso ao longo dos 6 anos de Faculdade que me permitiram chegar onde estou agora.

Neste sentido, quero agradecer ao meu orientador, Dr. Sérgio Miguel Laranjo, por todo o apoio que me deu na realização deste trabalho, mostrando-se sempre de braços abertos para me receber. Foi sem dúvida uma grande base na realização deste trabalho, estando sempre presente em todos os momentos. Este trabalho tem tanto mérito meu, como dele e sem ele não seria possível realizá-lo.

À Professora Isabel Rocha, pela grande oportunidade que me deu na realização deste trabalho e na confiança que depositou em mim. Sem me conhecer, acolheu-me no Instituto e mostrou-se sempre disponível para me ajudar em qualquer situação.

Quero agradecer a todos os meus colegas e amigos de faculdade, especialmente Sérgio Maltês, Rodrigo Rufino, David Prescott, Noélia Alfonso, Joana Capelo e Mariana Vargas, por estarem presentes ao longo destes 6 anos. Tornou-se mais fácil este curso com a vossa presença e amizade. A todos os meus desejos dum futuro pleno de realização pessoal e profissional.

Aos meus amigos Bruna Mercier, Susana Caetano, Daniel Nunes, Cristiana Reis e Rossana Mendes por todo o apoio e companheirismo ao longo de todos estes anos.

A todos os meus colegas do Lidl de Corroios, que me ensinaram a ser mais humilde e a trabalhar em equipa.

Ao Tiago Amarante, por toda a ajuda, companheirismo e dedicação. Aprendi e cresci bastante contigo durante estes últimos anos. Descobri e desenvolvi capacidades que não conhecia ou que ainda não reconhecia em mim mesmo.

À minha família, que me permitiu chegar onde estou agora. Agradeço por todo o vosso apoio e amor. Aos meus pais e irmão por estarem presentes em todas as minhas etapas e por acreditarem em mim, mesmo quando tenho dúvidas. À minha Madrinha, Ana Félix, por todo o apoio e dedicação, será sempre como uma irmã para mim.

À Luna, pelo seu amor incondicional, puro e maravilhoso.

Bem hajam!

## BIBLIOGRAFIA

1. Camm, AJ. Preface. In: *Nonpharmacological Treatment of Atrial Fibrillation*. NY: Futura; 1997
2. Feiberg, WM; Blackshear, JL; Laupacis, A; et al. (1995) Prevalence, age distributions, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155:469-73
3. Benjamin, EJ; Wolf, PA; D'Agostino, RB; et al. (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 98:946-52
4. Van den Berg, MP; Hassink, RJ; Tuinenburg, AE; Van Sonderen, EF; Lefrandt, JD; et al. (2001) Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 22: 247–253
5. Goudevenos, J; Vakalis, J; Giogiakas, V; Lathridou, P; Katsouras, C; et al. (1999) An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in northwest Greece. *Europace*; 1(4):226-233
6. Nieuwlaat, R; Capucci, A; Camm, AJ; Olsson, SB; Andresen, D; Davies, DW; et al. (2005) European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26(22):2422-34
7. Filippi, A; Bettocelli, G; Zaninelli, A. (2000) Detected atrial fibrillation in north Italy: rates, calculated stroke risk and proportion of patients receiving thromboprophylaxis. *Fam Pract* 17(4):337-9
8. Moe, GK; Rheinboldt, WC; Abildskov, JA. (1964) A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 67:200-20
9. Haissaguerre, M; Jais, P; Shah, DC; Takahashi, A; Hocini, M; Quiniou, G; Garrigue, S; Le Mouroux, A; Le Metayer, P; Clementy, J. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Eng J Med* 339:659-666
10. Oliveira, M; Silva, MN; Geraldês, V; Postolache, G; Xavier, R; Laranjo, S; Rocha, I; Ferreira, R; Silva-Carvalho, L. (2010) Effects of vagal stimulation on induction and termination of atrial fibrillation in an in vivo rabbit heart model. *Rev Port Cardiol* Mar;29(3):375-89

11. Laranjo, S; Tavares, C; Oliveira, M; Rocha, I. (2014) Autonomic modulation in a patient with syncope and paroxysmal atrial-fibrillation. *Auton Neurosci* Jul;183:116-9
12. Chen, P; Tan, AY. (2007) Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 4(3 Suppl):S61-64
13. Coumel, P. (1996) Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. October; 7(10):999-1007
14. Tai, CT. (2001) Role of autonomic influences in the initiation and perpetuation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Mar;12(3):292-3
15. Wieling, W; van Lieshout, JJ. Maintenance of postural normotension in humans. In: Low PA. *Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management*. Boston: Little Brown; 1993: 69-77.
16. Pagani, M-, Lombardi, F; Guzzetti, S; Rimoldi, O; et al. (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59:178-193.
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043-65.
18. Ducla-Soares, JL; Santos-Bento, M; Laranjo, S; Andrade, A; Ducla-Soares, E; Boto, JP; Silva-Carvalho, L; Rocha, I (2007) Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing. *Exp Physiol* 92(4): 677-682
19. Laranjo, S; Geraldes, V; Oliveira, M; Rocha, I. (2017) Insights into the background of autonomic medicine. *Rev Port Card* (in Press)
20. Kirchhof, P; Benussi, S; Kotecha, D; Ahlsson, A; et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. Nov;18(11):1609-1678
21. Go, AS; Hylek, EM; Phillips, KA; Chang, Y; Henault, LE; Selby, JV; et al. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA* May 9; 285(18):2370-5
22. Bollmann, A; Lombardi, F. (2006) Electrocardiology of atrial fibrillation. Current knowledge and future challenges. *IEEE Eng Med Biol Mag*. Nov-Dec;25(6):15-23.

23. Heeringa, J; Deirdre van der Kuip; Hofman, A; et al. (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*; 27(8):949-953
24. Mommersteeg, MT; Christoffels, VM; Anderson, RH; Moorman, AF. (2009) Atrial fibrillation: a developmental point of view. *Heart Rhythm*. Dec;6(12):1818-24
25. Andrikopoulos, G; Tzeis, S; Maniadakis, N; Mavrakis, HE; Vardas, PE. (2009) Cost-effectiveness of atrial fibrillation catheter ablation. *Europace*. 2009 Feb;11(2):147-51
26. Houben, RP; de Groot, NM; Allessie, MA. (2010) Analysis of fractionated atrial fibrillation electrograms by wavelet decomposition. *IEEE Trans Biomed Eng*. Jun;57(6):1388-98
27. Crandall, MA; Bradley, DJ; Packer, DL; Asirvatham, SJ. (2009) Contemporary management of atrial fibrillation: update on anticoagulation and invasive management strategies. *Mayo Clin Proc*. Jul;84(7):643-62
28. Wolf, PA; Benjamin, EJ; Belanger, AJ; Kannel, WB; Levy D & D'Agostino, RB. (1996) Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 131,790–795
29. Kuijpers, NH; Potse, M; van Dam, PM; ten Eikelder, HM; Verheule, S; Prinzen, FW; Schotten, U. (2011) Mechanoelectrical coupling enhances initiation and affects perpetuation of atrial fibrillation during acute atrial dilation. *Heart Rhythm*. Mar;8(3):429-36.
30. Chugh, SS; Blackshear, JL; Shen, WK; Hammill, SC; Gersh, BJ. (2001) Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 37: 371–378
31. Kirchhof P, Eckardt L. (2010) Atrial fibrillation: Ablation of atrial fibrillation: for whom and how? *Heart*. Aug;96(16):1325-30
32. Bonhorst, D; Mendes, M; Adragão, P; De Sousa, J; Primo, J; Leiria, E; Rocha, P. (2010) Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. Mar;29(3):331-50
33. Abed, HS; Samuel, CS; Lau, DH; Kelly, DJ; Royce, SG; et al. (2013) Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. Jan;10(1):90-100.

34. Nattel, S. (2002) New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415:219-226
35. Holmqvist, F; Olesen, MS; Tveit, A; Enger, S; et al. (2011) Abnormal atrial activation in young patients with lone atrial fibrillation. *Europace*. Feb;13(2):188-92
36. Fuster, V; Ryden, LE; Asinger, RW; et al. (2006) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 8:651-745
37. Connolly, SJ. Atrial fibrillation in 2010: advances in treatment and management. *Nat Rev Cardiol*. Feb;8(2):67-8
38. Calkins, H; Brugada, J; Packer, D; Cappato, R; et al. (2007) HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Heart Rhythm*, vol 4, n°6, June: 1-45
39. Prystowsky, EN. (2008) The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Jun;19(6):575-82
40. Wijffels, MC; Kirchhof, CJ; Dorland, R; Allessie, MA. (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. Oct 1;92(7):1954-68
41. Shen, MJ; Choi, EK; Tan, AY; Lin, SF; Fishbein, MC; Chen, LS; Chen, PS. (2011) Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* Sep 27;9(1):30-9
42. Nattel, S; Opie, L. (2006) Controversies in atrial fibrillation. *Lancet* 367:262–72
43. Winterberg, H. (1907) I. Über die Wirkung des N. vagus und accelerans auf das flimmern des Herzens. *Pflügers Arch. Physiol*. 117:223-256
44. Scherf, D. (1947) Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 64:233-39
45. Shah, D; Haissaguerre, M; Jais, P; et al. (2003) Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 26:1631-5

46. Wit, AL; Boyden, PA. (2007) Triggered activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 4: S17-23
47. Mines, GR. (1913) On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol*. Jul 18;46(4-5):349-83
48. Garrey, WE. (1914) The nature of fibrillar contractions of the heart. Its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 33:397–414
49. Lewis, T. (1909) Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J* Nov 27;2(2552):1528
50. Lewis, T. (1910) On the electro-cardiographic curves yielded by ectopic beats arising in the walls of the auricles and ventricles. *Br Med J*. Mar 26;1(2569):750.
51. Lewis, T. (1921) Oliver-Sharpey Lectures on the nature of flutter and fibrillation of the auricle. *Br Med J*. Apr 23;1(3147):590-3.
52. Lewis, T; Drury, AN; Iliescu, CC; Wedd, AM. (1921) The manner in which quinidine sulphate acts in auricular fibrillation. *Br Med J*. Oct 1;2(3170):514-5.
53. Lewis, T. (1925) The mechanism and graphic registration of the heart beat, third edn. Shaw and Sons, London
54. Cosio, FG; Arribas, F; Lopez-Gil, M. Electrophysiologic findings in atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, eds. *Atrial Fibrillation. Mechanisms and management*, 2nd ed, Philadelphia: Lippincot-Raven 1997:397-410
55. Chou, CC; Chen, PS. (2008) New Concepts in Atrial Fibrillation: Mechanism and Remodeling. *Med Clin North Am*. January 92(1): 53–63
56. Rensma, P; Allesie, M; Lammers, W; et al. (1988) Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62:395-410
57. Konings, KT; Kirchhof, CJ; Smeets, JR; Wellens, HJ; Penn, OC; Allesie, MA. (1994) High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 89:1665-80
58. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. (1977) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res*. Jul;41(1):9-18.
59. Jalife, J; Berenfeld, O; Mansour, M. (2002) Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54:204-16



60. Cox, JL; Schuessler, RB; D'Agostino, HJ Jr; Stone, CM; Chang, BC; Cain, ME; Corr, PB; Boineau, JP. (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr;101(4):569-83.
61. Cox, JL; Ad, N. (2000) New surgical and catheter-based modifications of the MAZE procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* Jan;12(1):68-73. Review.
62. Haissaguerre M, Saoudi N. (1994) Role of catheter ablation for supraventricular tachyarrhythmias, with emphasis on atrial flutter and atrial tachycardia. *Curr Opin Cardiol.* Jan;9(1):40-52.
63. Jaïs, P; Haïssaguerre, M; Shah, DC; Chouairi, S; Gencel, L; Hocini, M; Clémenty, J. (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* Feb 4;95(3):572-6.
64. Schuessler, RB; Grayson, TM; Bromberg, BI; Cox, JL; Boineau, JP. (1992) Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* Nov;71(5):1254-67.
65. Jalife, J; Berenfeld, O; Skanes, A; Mandapati, R. (1998) Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol.* Aug;9(8 Suppl):S2-12.
66. Mandapati, R; Skanes, A; Chen, J; Berenfeld, O; Jalife, J. (2000) Stable micro reentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 101:194–9.
67. Mansour M, Ruskin J, Keane D. (2002) Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec;13(12):1292
68. Tieleman, RG; Langen, CDJ; van Gelder, IC; Kam, PJ; Grandjean, J; Bel, KJ; et al. (1997) Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 95: 1945-53
69. Brundel, BJ; Henning, RH; Kampinga, HH; Van Gelder, IC; Crijns, HJ. (2002) Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54:315–324
70. Daoud, EG; Bogun, F; Goyal, R; Harvey, M; Ching Man, K; Adam Strickberger, S; et al. (1996) Effects of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 94:1600–06

71. Fareh, S; Villemaire, C; Nattel, S. (1998) Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 83:2202–9
72. Neuberger, HR; Schotten, U; Blaauw, Y; Vollmann, D; Eijssbouts, S; Van Hunnik, A; Alessie, M. (2006) Chronic atrial dilation, electrical remodeling, and atrial fibrillation in the goat. *J Am Coll Cardiol* 47(3):644-653
73. Gaborit, N; Steenman, M; Lamirault, G; Le Meur, N; Le Bouter, S; Lande, G; Léger, J; Charpentier, F; Christ, T; Dobrev, D; Escande, D; Nattel, S; Demolombe, S. (2005) Human atrial ion channel and transporter subunit gene expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation* 112:471– 481
74. Lai, LP; Su, MJ; Lin, DL; et al. (1999) Down regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular CA<sup>2+</sup>-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in mRNA of ryanodine receptor calsequestrin and phospholamban: an insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol* 33:1231-1237
75. Lai, LP; Su, MJ; Lin, JL; Lin, FY; Tsai, C; Chen, Y; Tseng, YZ; Lien, WP; Huang, S. (1999) Changes in the mRNA levels of delayed rectifier potassium channels in human atrial fibrillation. *Cardiology* 92:248-255
76. Van Gelder, IC; Hemels, ME. (2006) The progressive nature of atrial fibrillation: A rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 8:943-949
77. Everett, IV; Olgin, J. (2007) Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 4(3):S24-S27
78. Cohen, M; Naccarelli, GV. (2008) Pathophysiology and Disease Progression of Atrial Fibrillation: Importance of Achieving and Maintaining Sinus Rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19(8):885-890
79. Everett, TH; Li, H; Mangrum, JM; Mcrury, ID; Mitchell, MA; Redick, JA; Haines, DE. (2000) Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 102 (12):1454-1460
80. Casacang-Verzosa, G; Gersh, BJ; Tsang, TS. (2008) Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium. Clinical and Therapeutic Implications for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 51:1–11

81. Armour JA. (2010) Functional anatomy of intrathoracic neurons innervating the atria and ventricles. *Heart Rhythm* Jul;7(7):994-6.
82. Kawashima, T. (2005) The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)* Jul;209(6):425-38
83. Chiou, CW; Eble, JN; Zipes, DP. (1997) Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation* Jun 3;95(11):2573-84.
84. Martins, JB; Zipes; DP. (1980) Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res.* Jan;46(1):100-10
85. Dukes, ID; Vaughan Williams, EM. (1984) Effects of selective alpha 1-, alpha 2-, beta 1-and beta 2-adrenoceptor stimulation on potentials and contractions in the rabbit heart. *J Physiol* Oct;355:523-46.
86. Burashnikov, A; Antzelevitch, C. (2003) Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation* May 13;107(18):2355-60.
87. Pauza, DH; Skripka, V; Pauziene, N; et al. (2000) Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec* 259:353–382
88. Hou, Y; Scherlag, BJ; Lin, J; Zhang, Y; Lu, Z; Truong, K; Patterson, E; Lazzara, R; Jackman, WM; Po, SS. (2007) Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Jul 3;50(1):61-8
89. Hou, Y; Scherlag, BJ; Lin, J; Zhou, J; Song, J; Zhang, Y; Patterson, E; Lazzara, R; Jackman, WM; Po, SS. (2007) The interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart Rhythm* 3:56–63
90. Arora, R; Kadish, AH. (2008) Role of the autonomic nervous system in the creation of substrate for atrial fibrillation. *J Atrial Fibrillation* Dec;Vol 1(4):236-243

91. Yuan, BX; Ardell, JL; Hopkins, DA; Losier, AM; Armour, JA. (1994) Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec.* May;239(1):75-87.
92. Armour, JA; Murphy, DA; Yuan, BX; et al. (1997) Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 247:289-98
93. Scherlag, BJ; Nakagawa, H; Lazzara, R; Po, SS. (2011) Learning without burning: emerging knowledge of the autonomic innervation of the heart. *Pacing Clin Electrophysiol* Nov;34(11):1457-9
94. Lu, Z; Scherlag, BJ; Lin, J; Niu, G; Fung, KM; Zhao, L; Ghias, M; Jackman, WR; Lazzara, R; Jiang, H; Po, SS. (2008) Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. Autonomic Mechanism for Atrial Electrical Remodeling Induced by Short-Term Rapid Atrial Pacing. *Circulation* 118:184-192
95. Olshansky, B. (2005) Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Diseases* Jul-Aug 48(1):1409-1417
96. Chen, YJ; Chen, SA; Tai, CT; Wen, ZC; Feng, AN; Ding, YA; Chang, MS. (1998) Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 32:732-38
97. Chou, CC; Chen, PS. (2009) New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics. *Cardiol Clin.* 27(1):35-43
98. Shen, MJ; Choi, EK; Tan, AY; Lin, SF; Fishbein, MC; Chen, LS; Chen, PS. (2011) Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* Sep 27;9(1):30-9
99. Arora, R; Ng, J; Ulphani, J; et al. (2007) Unique autonomic profile of the pulmonary veins and posterior left atrium. *J Am Coll Cardiol* 49:1340–8
100. Coumel, P. (2002) Atrial fibrillation: one more sporting inconvenience? *Eur Heart J* Mar;23(6):431-3
101. Hirose, M; Leatmanoratn, Z; Laurita, KR; et al. (2002) Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13:1272–1279
102. Chevalier, P; Tabib, A; Meyronnet, D; Chalabreysse, L; Restier, L; Ludman, V; Aliès, A; Adeleine, P; Thivolet, F; Burri, H; Loire, R; François, L; Fanton, L. (2005) Quantitative study of nerves of the human left atrium: innervation of the human left atrium. *Heart Rhythm* 2:518–522

103. Nemirovsky, D; Hutter, R; Gomes, JA. (2008) The electrical substrate of vagal atrial fibrillation as assessed by the signal-averaged electrocardiogram of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol* Mar 31(3):308-13
104. Sharifov, OF; Fedorov, VV; Beloshapko, GG; Glukhov, AV; et al. (2004) Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* Feb 4 43(3):483-90
105. Chen, J; Wasmund, SL; Hamdan, MH. (2006) Back to the future: the role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *PACE* 29: 413-421
106. Bettoni, M; Zimmermann, M. (2002) Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* June 11 105(23):2753-2759
107. Amar, D; Zhang, H; Miodownik, S; Kadish, AH. (2003) Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiology* October 42(7):1262-68
108. Lombardi, F; Tarricone, D; Tundo, F; Colombo, F; Belletti, S; Fiorentini, C. (2004) Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart J* 25(14):1242-1248
109. Sharifov, OF; Fedorov, VV; Beloshapko, GG; Glukhov, AV; et al. (2004) Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* Feb 4 43(3):483-90
110. Patterson, E; Po, SS; Scherlag, BJ; Lazzara, R. (2005) Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* Jun 2(6): 624-631
111. Schauerte, P; Scherlag, BJ; Patterson, E; et al. (2001) Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:592-599
112. Scherlag, BJ; Yamanashi, WS; Patel, U; et al. (2005) Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 45:1878–1886
113. Zhou, J; Scherlag, B; Edwards, J; et al. (2007) Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:83–90
114. Kalifa, J; Jalife, J; Zaitsev, AV; Bagwe, S; Warren, M; Moreno, J; Berenfeld, O; Nattel, S. (2003) Intra-Atrial Pressure Increases Rate and Organization of Waves

- Emanating From the Superior Pulmonary Veins During Atrial Fibrillation. *Circulation*. 108:668-671.
115. Pappone, C; Santinelli, V; Manguso, P; Tortoriello, V; Landoni, G; et al. (2004) Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* Jan 27 109(3):327-34
  116. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Bannister R, Mathias CJ, eds. *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 5rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2013: 255–90
  117. Wieling, W; Smit, AA; de Jong-de Vos van Steenwijk, CC; van Lieshout, JJ; Karemaker, JM. (1997) Pathophysiological mechanisms underlying vasovagal syncope in young subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* Aug;20(8 Pt 2):2034-8
  118. Ingemansson, M; Holm, M; Olsson, S. (1998) Autonomic modulation of the atrial cycle length by the head up tilt test: non-invasive evaluation in patients with chronic atrial fibrillation. *Heart* 80:71-76
  119. Hilz, MJ; Dutsch, M. (2006) Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 33:6-20
  120. Bianchi, AM; Mainardi, LT; Meloni, C; Chierchia, S; Cerutti, S. (1997) Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag* Sep-Oct;16(5):64-73
  121. Akselrod, S; Oz, O; Grmberg, M; Keselbrener, L. (1997) Autonomic response to change of posture among normal and lid-hypertensive adults: investigated by time-dependent spectral analysis. *Journal of the Autonomic Nervous System* 64:33-43
  122. Malliani, A; Pagani, M; Lombardi, F. (1994) Importance of appropriate spectral methodology to assess heart rate variability in the frequency domain. *Hypertension* Jul;24(1):140-2
  123. Postolache, G; Rocha, I; Silva-Carvalho, L; et al. (2003) A practical approach of wavelets analysis to follow transitory modulation of the cardiac autonomic system after ethanol administration. *IEEE IMT* 218-222
  124. Tavares, C; Laranjo, S; Martins, RC; Rocha, I. (2012) A modified Hilbert-Huang algorithm to the assessment of heart rate variability. Trabalho apresentado em 2012 IEEE 2nd Portuguese Meeting in Bioengineering (ENBENG), In 2012

- IEEE 2nd Portuguese Meeting in Bioengineering (ENBENG), Coimbra, Portugal
125. Tavares, C; Martins, RC; Laranjo, S; Rocha, I. (2011) Computational tools for assessing cardiovascular variability. Trabalho apresentado em 2011 1st Portuguese Meeting in Bioengineering? The Challenge of the XXI Century (ENBENG), In 1st Portuguese Biomedical Engineering Meeting, Lisbon, Portugal
  126. La Rovere, MT; Gnemmi, M; Vaccarini, C. (2001) Baroreflex sensitivity. *Ital Heart J Suppl.* May;2(5):472-7
  127. Di Rienzo, M; Parati, G; Castiglione, P; Tordi, R; Mancia, G; Pedotti, A (2001). Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol* 280, R744-R751.
  128. Gratze, G; Fortin, J; Holler, A; Grasenick, K; Pfurtscheller, G; Wach, P; Schönegger, J; Kotanko, P; Skrabal, F. (1998) A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. *Comput Biol Med* Mar;28(2):121-42.
  129. Gould, PA; Yui, M; McLean, C; Finch, S; Marshall, T; Lambert, GW; Kaye, DM. (2006) Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 29:821–829
  130. Che-Ming, C; Tsu-Juey, WU; et al. (2001) Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation* vol. 103, no1:22-25
  131. Waki, H; Shimizu, T; Yamasaki, M; Katahira, K; Katsuda, S; Polson, J; Maeda, M. (2008) Ramp rate of blood pressure changes does not affect aortic afferent sensitivity in anesthetized rats. *Neuroscience Letters* December vol 448 (1); 19:37-40
  132. Lok, N; Lau, CP. (1998) Abnormal vasovagal reaction. Autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 21:386-95
  133. Van den Berg, MP; Hassink, RJ; Baljé-Volkers, C; Crijns, HJ. (2003) Role of the autonomic nervous system in vagal atrial fibrillation. *Heart*. March; 89(3): 333–335

134. Styczkiewicz, K; Spadacini, G; Tritto, M; Facchini, M; Perego, G; et al. (2007)  
Spontaneous baroreflex sensitivity is reduced in patients with recurrent  
symptomatic atrial fibrillation. *High Blood Pressure & Cardiovascular  
Prevention* 14(3):145-196



## FIGURAS E TABELAS

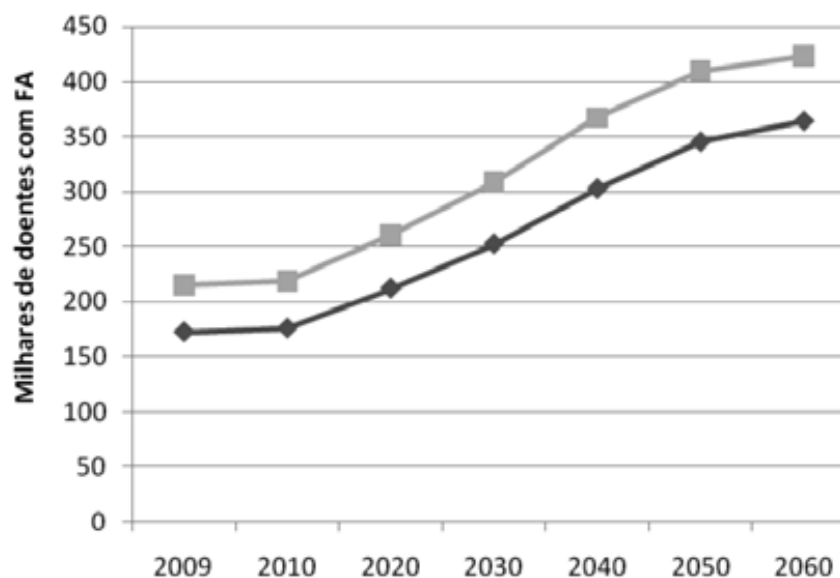


Figura 1. Projeção do número de doentes com FA, com 60 ou mais anos, em Portugal de 2009 para 2060, extraído com autorização de Bonhorst et al, 2010.

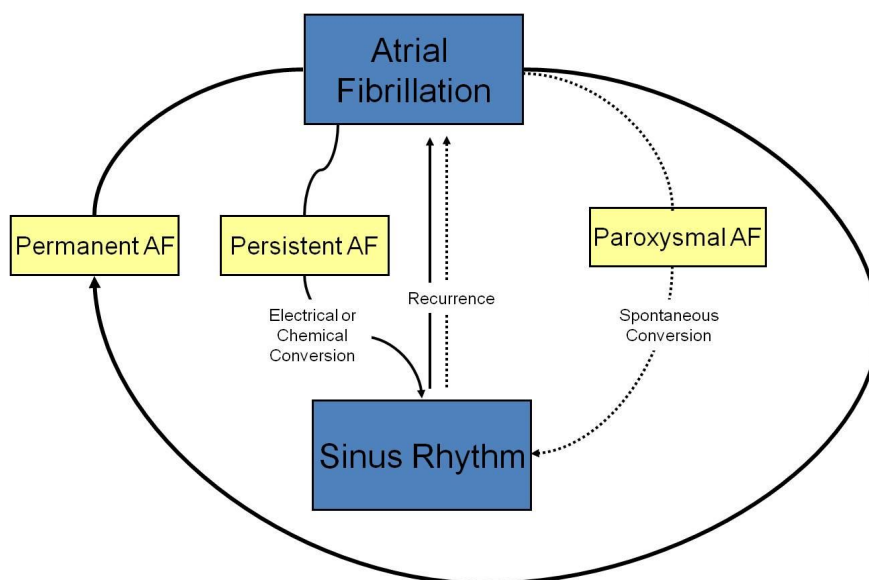


Figura 2. Classificação da FA de acordo com a sua evolução temporal, modificado de Waktare e Camm, 2000.

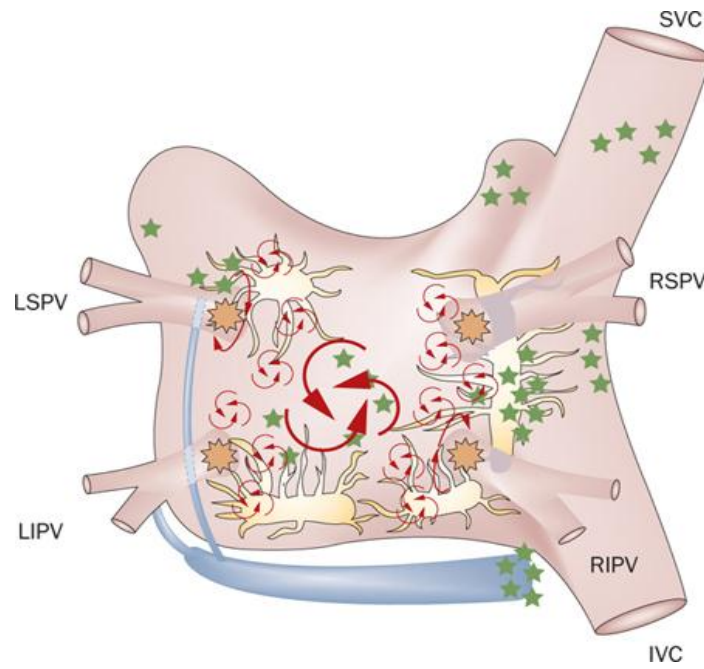


Figura 3. Esquematização auricular e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à FA, reproduzido de “State-of-the-art and emerging Technologies for AF ablation”, Nature Reviews Cardiology, 2010.

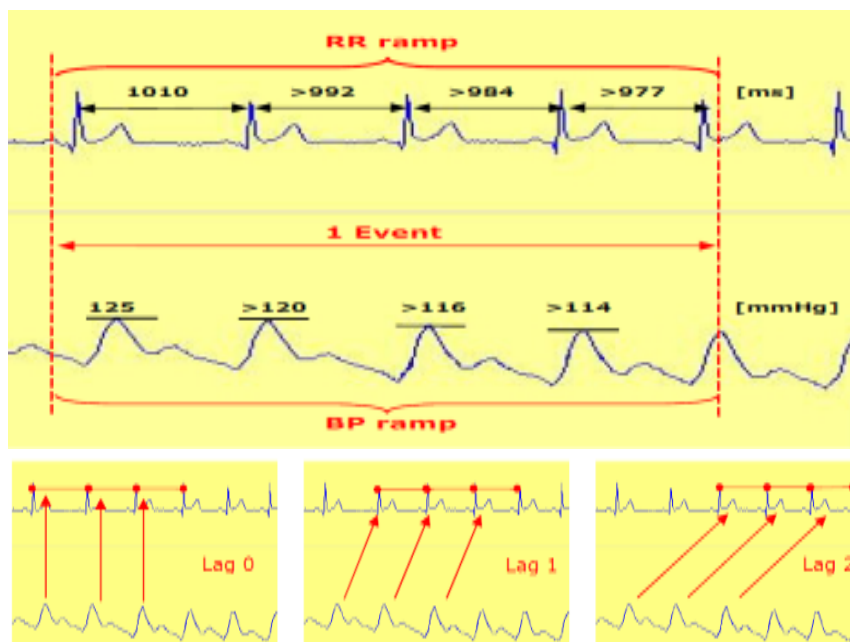


Figura 4. Cálculo da sensibilidade do baroreflexo através do método sequencial.

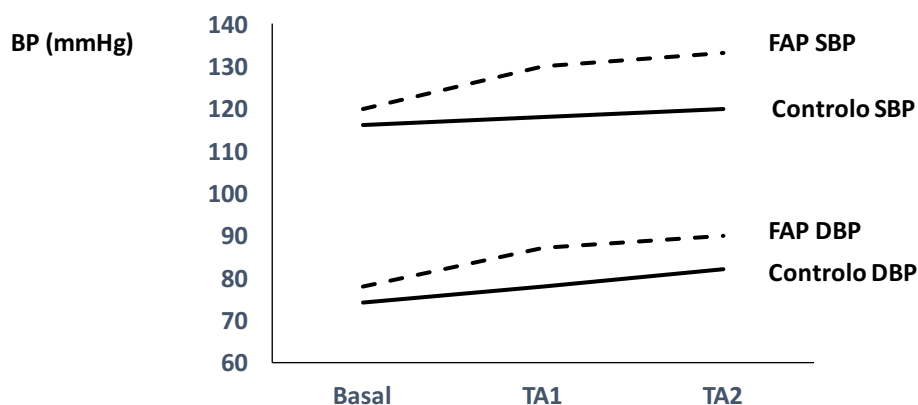


Figura 5. Modificações da pressão arterial sistólica (SBP) e diastólica (DBP) durante o teste de tilt num grupo de doentes FAP e num grupo de voluntários saudáveis (Controlo). Comparação da PA entre os grupos: basal (FAP vs. Controlo, SBP  $p = \text{NS}$ , DBP  $p = \text{NS}$ ); Durante TA1 (FAP vs Controlo, SBP  $p < 0,001$ , DBP  $p < 0,001$ ); Durante TA2: (FAP vs. Controlo, SBP  $p < 0,001$ , DBP  $p < 0,001$ ). \* =  $P < 0,05$  em comparação com valores basais.

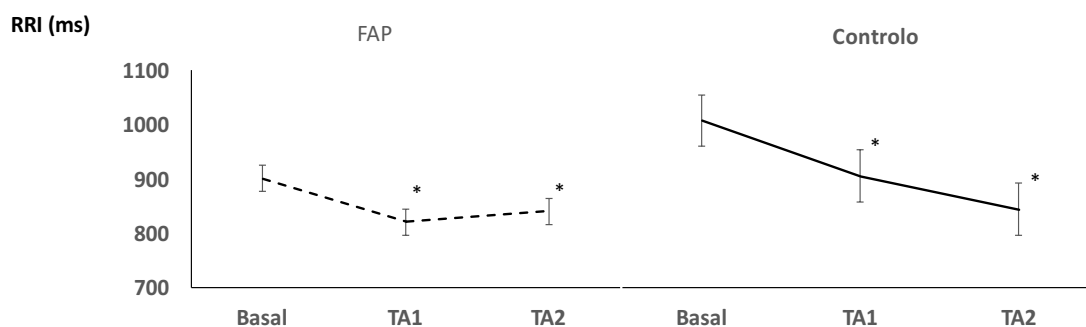


Figura 6. Modificações dos intervalos RR durante o teste de tilt num grupo de doentes com FAP e num grupo de voluntários saudáveis (controlo). RRI = intervalos RR;  $P = \text{NS}$  para comparação entre os dois grupos para todos os períodos de análise. Dados expressos como média  $\pm$  DP

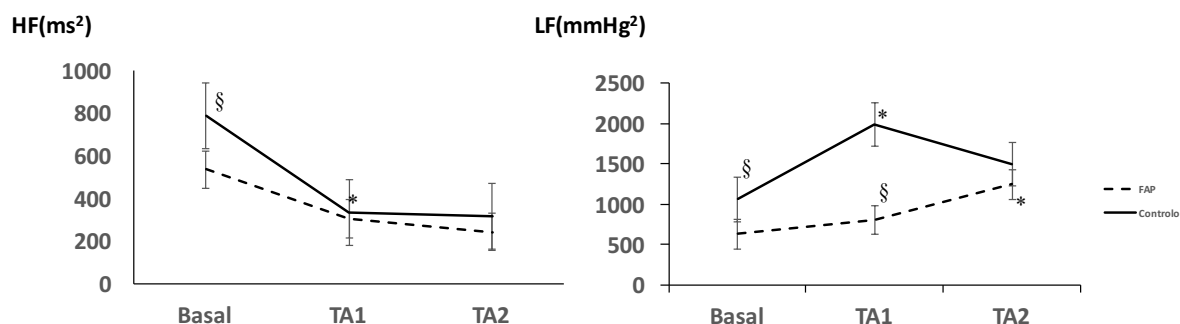


Figura 7. Modificações dos valores de HF (parassimpático) e LF (simpático) durante o teste de tilt num grupo de doentes com FAP e num grupo de voluntários saudáveis (controlo). Os dados são expressos como média  $\pm$  SEM. \*  $P < 0,05$ , entre os períodos do mesmo grupo de indivíduos em relação ao basal; §  $p < 0,05$ , para o mesmo período de análise entre os dois grupos. Dados expressos como média  $\pm$  DP

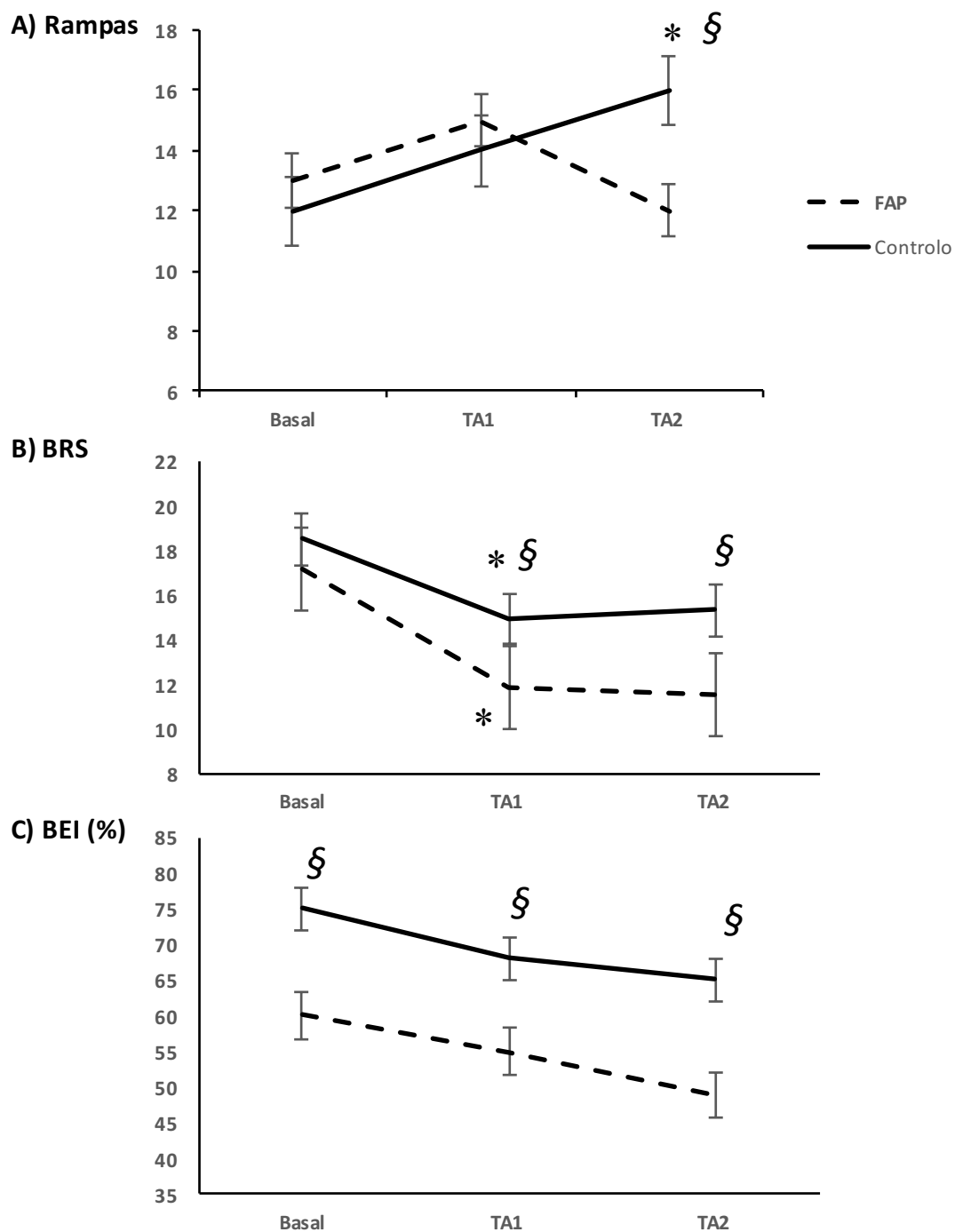


Figura 8. Comparação dos valores médios das rampas de pressão arterial sistólica, índice de sensibilidade do baroreflexo (BRS) e índice de eficácia do baroreflexo (BEI) entre os doentes com fibrilhação auricular paroxística (FAP) e o grupo controlo. \*  $P < 0,05$ , entre os períodos do mesmo grupo de indivíduos em relação ao basal; §  $p < 0,05$ , para o mesmo período de análise entre os dois grupos. Dados expressos como média  $\pm$  DP

Características	Grupo FAP (n= 10)	Grupo Controlo (n=10)	p-value
Idade, anos	52±13	49±15	NS
Sexo masculino, %	45.0	46.2	NS
IMC	26.9±3.6	24.2±2.5	NS
Frequência cardíaca, bpm	69±2	66±5	NS
Pressão arterial sistólica, mmHg	120±14.0	116±9.5	NS
Pressão arterial diastólica, mmHg	78±11.7	74±8.4	NS

Tabela 1. Características clínicas dos doentes com fibrilação auricular paroxística e do grupo de voluntários saudáveis na situação basal. FAP = Fibrilhação auricular paroxística; IMC = índice de massa corporal; bpm = batimentos por minuto. \* Dados expressos como média ± DP ou %;